

مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره هشتم، شماره ۴، ص ۲۳۱-۲۲۶

۱۳۸۰

## مقاله پژوهشی

# تأثیر برداشتن غدد جنسی بر تفاوت جنسی آستانه حس درد حرارتی در موش صحرایی

دکتر منظومه شمسی میمندی

## خلاصه

تحقیقات نشان داده است که تحمل، حساسیت و آستانه درد در زنان و مردان متفاوت است و این تفاوت تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد. در این تحقیق تأثیر گنادکتو می بر تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی توسط آزمون هات پلیت در موش های صحرایی بررسی شد. به این منظور ابتدا زمان عکس العمل در دقایق ۱۵، ۳۰ و ۳۰ ثبت شد. میانگین سه مقدار مذکور به عنوان آستانه حس درد منظور گردید. سپس غدد جنسی حیوان مسدود و پاسخ تأخیری در روزهای ۲۱، ۳۵ و ۷ اندازه گیری گردید. نتایج

مربوطه بین دو جنس و در هر جنس بین روزها مقایسه شد. نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت بین دو جنس در مورد آستانه حس درد قبل از برداشتن غدد جنسی بود. پس از گنادکتومی آستانه حس درد در هر دو جنس کاهش یافت و در روز بیست و یکم به حداقل رسید و مجدداً در روزسی و پنجم به مقادیر قبل از گنادکتومی بازگشت. با وجود این که میزان کاهش در نرها بیش از ماده‌ها بود اما اختلاف معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد. کاهش آستانه حس درد در نرها در روزهای هفتم و بیست و یکم با قبل از گنادکتومی معنی‌دار بود. اما در ماده‌ها کاهش مذکور از نظر آماری معنی‌دار نبود. از این رو به نظر می‌رسد که هورمون‌های جنسی زنانه بر آستانه حس درد تأثیر ندارند. در حالی که کاهش تستوسترون آستانه حس درد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از آن جا که این پدیده در رت‌های نر نیز در دراز مدت از بین رفت می‌توان نتیجه گرفت که اثرات تحریکی تستوسترون که تا قبل از ۲۱ روز ظاهر می‌شوند نقش مهم‌تری نسبت به اثرات ساختاری این هورمون دارند.

**واژه‌های کلیدی:** آستانه درد حرارتی، برداشتن غدد جنسی، زمان عکس‌العمل، موش  
صحرایی

**مقدمه**  
تفاوت جنسی در تحمل درد و آستانه درد  
مشاهده شده است. عوامل مختلفی این در بسیاری از مطالعات  
تفاوت جنسی را در انواع درد تحت تأثیر اپیدمیولوژیک و بالینی و همچنین تحقیقات  
قرار می‌دهند. سن یکی از این عوامل تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی،

التهاب غیر استرتوئیدی) در مردان مؤثرتر واقع شده است (۲۷). بررسی فرکانس و شدت دردین دو جنس نشان داده است که زنان در مقایسه با مردان علایم درد بیشتری نشان می‌دهند و دلیل آن فعالیت فیزیکی کمتر آنها بیان شده است (۲۸). بیماری‌ها و حالات پاتولوژیک نیز بر تفاوت جنسی آستانه درد مؤثر می‌باشند. در زنان افزایش فشار خون حساسیت به دردرا کاهش می‌دهد اما در مردان تغییرات فشار خون تأثیری ندارد (۱۹). هم چنین برخی از بیماری‌های قلبی عروقی تفاوت جنسی درد حرارتی (Thermal pain threshold) را کاهش می‌دهند (۴). وجود درد حاد تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی را خنثی می‌کند (۶)، در حالی که درد مزمن حساسیت به درد را افزایش می‌دهد (۱۸). فعالیت جنسی نیز بر آستانه درد حرارتی مؤثر است. در رت‌های نر قادر به تولید مثل (Copulator) حساسیت به درد حرارتی

می‌باشد. تحقیقات Hogeweg و همکاران نشان داده است که آستانه درد مکانیکی ارتباط مستقیمی با سن بیمار دارد و با افزایش سن آستانه درد در هر دو جنس افزایش می‌یابد اما در کودکان در یک محدوده سنی تفاوت جنسی آستانه درد مکانیکی به محل درد بستگی دارد (۱۲). در دردهای التهابی با وجودی که بین اسیدوز و واکنش‌های تحریکی التهاب اثر سینرژیکی مشاهده شده ولی کاهش pH بافت عامل تعیین کننده شدت درد بوده است (۲۷). تفاوت جنسی در دردهای نوروپاتیک به نژاد نیز بستگی دارد (۵).

تفاوت جنسی درد از عواملی است که موجب تفاوت جوابگویی بیماران به ضد دردها می‌شود. تحقیقات بسیاری مبنی بر تفاوت جنسی اثر ضد دردی مرفین وجود دارد (۱۳، ۱۴، ۱۵). در یک مطالعه بالینی زنان نسبت به درد حساس‌تر از مردان بوده‌اند، اما بروفن (یک داروی ضد

استاندارد، تحت شرایط سیکل ۱۲ ساعته روشنایی، تاریکی قرار گرفتند. دمای محیط  $21 \times 2$  درجه سانتی گراد و دسترسی آسان به آب و غذای فشرده فراهم شد. Hot abdutatam حیوانات تحت آزمون درد plate قرار گرفتند. در این آزمون حیوان بر روی صفحه داغی با دمای  $(55 \times 0/5)$  قرار داده شده و زمان عکس العمل (RT=reaction time) یا مدت زمان لازم تا حیوان به محرك درد جواب دهد بر حسب ثانیه اندازه گیری می شود (۲۰). این زمان در واقع به مدت زمانی اطلاق می شود تا حیوان پنجه های خود را بليسد و يا از محفظه پلاستيكي که روی صفحه داغ قرار دارد به بيرون بپرد. جهت جلو گيری از آسيب بافتی پاسخ Cutoffpoint تأخيری بيش از ۲۰ ثانие در نظر گرفته شد (که در هيچ يك از موارد به ۱۹ ثانие نرسيد). سپس ۶ نر و ۶ ماده گنادكتومي شدند و مجدداً در روزهای

نسبت به بقیه رت های نر بيشتر است (۲۲). هم چنین برخی رفتارهای جنسی مانند اanzal آستانه اين نوع درد را افزایش می دهد (۲۱). اغلب تحقیقات بالينی و يا پيدميولوژيك انجام شده، در مورد بررسی تفاوت جنسی درد در انسان می باشد. Vallerand پس از جمع بندی تحقیقات مربوطه از سال ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۴ نتيجه گرفت که جهت شناسايی مکانيسم تفاوت جنسی درد مدل های حيواني بيشتری بايستی بررسی شوند (۲۶). از اين رو در اين تحقیق تأثير گنادكتومي (اثر حذف هورمون های جنسی) بر تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی در رت بررسی گردید.

## روش کار

تعداد ۲۲ سر موش صحرائي بالغ از نژاد Wistar (۱۱ نر و ۱۱ ماده) با محدوده وزني  $220-250$  گرم تهيه شد و نرها و ماده ها به طور جداگانه در قفس های

همین عمل در مورد تخدمان دیگر تکرار شد. در انتها ۱-۲ml محلول سرم فیزیولوژی داخل شکم ریخته و عضلات و پوست به روش پیوسته بخیه گردید. محل زخم با محلول بتادین ضد عفونی شد. حیوانات تا دو ساعت تحت مراقبت ویژه قرار گرفتند. هیچ یک از حیوانات Sham طی گنادکتومی نمرdenد. در گروه (۵ نر و ۵ ماده) عمل جراحی انجام ولی مجرأ و پایه عروقی مسدود نگردید. زمان عکس العمل در دقایق ۱۵، ۰ و ۳۰ ثبت و میانگین جبری این سه عدد RT<sub>0</sub>, RT<sub>+15</sub> و RT<sub>+30</sub> به عنوان آستانه حس درد حرارتی (Thermal pain threshold) هر حیوان منظور گردید (۱۴، ۲۴). مقادیر آستانه حس درد حرارتی بین دو جنس با آزمون آماری Unpaired t-test مقایسه گردید. مقایسه تغییرات آستانه حس درد حرارتی در هر جنس در طول زمان با آزمون آماری Post hoc Tukey,

۷، ۲۱ و ۳۵ بعد از گنادکتومی تحت آزمون Hot plate قرار گرفتند. گنادکتومی: جهت ایجاد بیهوشی ۶۰ mg/kg تیوپنتمال به روش داخل صفاقی به حیوان تزریق شد. در موش‌های نر برشی به طول ۲-۳ سانتی‌متر بین اسکروتوم و پوست شکم ایجاد شد. مجرأ و پایه عروقی از ناحیه پروکسیمال با نخ جراحی کاتکوت شماره ۴ مسدود و از ناحیه دیستال قطع شد. سپس غشای بین دو بیضه را بریده و همین عمل در مورد بیضه دیگر تکرار شد. در انتها پوست اسکروتوم بخیه و محل با محلول بتادین ضد عفونی شد. در موش‌های ماده قسمت تحتانی شکم را تراشیده و برش افقی به طول ۳-۴ سانتی متر ایجاد شد. سپس پوست، فاسیا و عضلات شکم باز شده و چربی‌ها و روده کنار زده شد تا رحم و لوله‌های آن دیده شوند. لوله رحم و پایه عروقی تخدمان با نخ کاتکوت ۴ در ناحیه پروکسیمال مسدود و از ناحیه دیستال قطع شد و

ب - تأثیر گنادکتومی بر آستانه حس درد حرارتی در رتهای نر آستانه حس درد در روز ۷ و ۲۱ گنادکتومی به طور معنی داری نسبت به قبل از گنادکتومی کاهش یافت (به ترتیب  $P<0.01$  و  $P<0.001$ ). کمترین مقدار آستانه حس دردر روز بیست و یکم گنادکتومی مشاهده شد که اختلاف معنی داری با قبل از گنادکتومی و با روز سی و پنجم داشت. در رتهای ماده مانند رتهای نر کمترین آستانه حس درد حرارتی، در روز ۲۱ گنادکتومی مشاهده شد و در روز ۳۵ مجدداً آستانه حس درد افزایش یافته و به مقادیر قبل از گنادکتومی باز گشت امادر ماده ها آنالیز واریانس هیچ اختلاف معنی داری بین روزه انشان نداد (نمودار ۱).

جدول ۱: آستانه حس درد حرارتی ( $mean \pm SE$ ) در رتهای Sham گروه Sham بر حسب ثانیه

انجام ANOVA مورد استفاده Spss و اختلاف  $P<0.05$  معنی دار تلقی شد.

**نتایج**  
الف - تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی:

مقایسه زمان عکس العمل (RT) رتهای قبل از گنادکتومی اختلاف معنی داری بین دو جنس نشان نداد (نمودار ۱). بعد از گنادکتومی در هر دو جنس، آستانه درد حرارتی تا روز بیست و یکم روند نزولی داشته و در روز سی و پنجم مجدداً به مقادیر قبل از گنادکتومی باز گشت. در هیچ یک از روزهای ۷، ۲۱ و ۳۵ اختلاف معنی داری بین دو جنس مشاهده نشد (نمودار ۱).

در گروه Sham نیز مقایسه آماری میانگین آستانه درد حرارتی هیچ اختلاف معنی داری بین دو جنس نشان نداد (جدول ۱).

نمودار ۱: آستانه حس درد حرارتی (mean  $\pm$  SE) در رت‌های نر و ماده قبل از گنادکتومی (روز صفر) و روزهای ۷، ۲۱ و ۳۵ پس از گنادکتومی  $>P_{0.01}>$  و  $\times$  به ترتیب  $>P_{0.01}>$  اختلاف معنی‌دار با قبل از گنادکتومی و با روز ۳۵ بعد از گنادکتومی

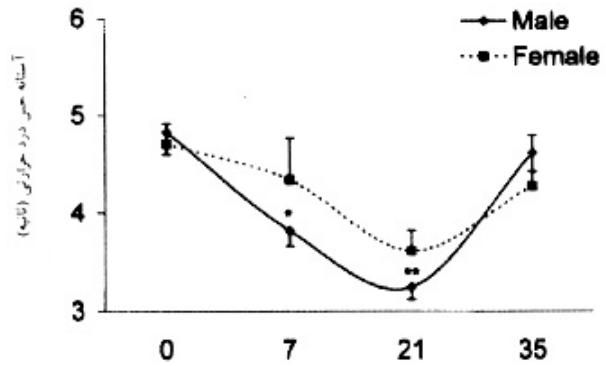
روز	جنس	نر	ماده
۳۵		۴/۹۹ $\pm$ ۰/۲۹	۴/۷۷ $\pm$ ۰/۴۴
۲۱		۴/۱۱ $\pm$ ۰/۰۱	۴/۹۱ $\pm$ ۰/۲
۷		۴/۹۸ $\pm$ ۰/۰۱	

در رت‌های نر و ماده Sham که فقط تحت عمل جراحی بدون گنادکتومی قرار گرفتند هیچ تغییر معنی‌داری در طول زمان در متغیر مذکور ایجاد نگردید (جدول ۱). عمل جراحی در هیچ یک از دو جنس موجب تغییر آستانه حس درد حرارتی نگردید.

## بحث

### آستانه حس درد حرارتی (ثانیه)

در این بررسی سطح پایه آستانه حس درد حرارتی در رت‌های نر و ماده اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱). در حالی که در اغلب پژوهش‌های بالینی حساسیت به درد در زنان بیش از مردان بوده است (۲۸، ۲۷، ۱۷، ۸). این یافته از طرفی اهمیت‌فакتورهای اجتماعی و فرهنگی را در حساسیت به درد نشان می‌دهد و از طرف دیگر تأثیر فاکتورهای مداخله‌گری مانند فعالیت



مانند ازال و قابلیت تولید مثل، حتی در حیوانات نیز موجب بروز تفاوت جنسی درد شده‌اند. در این رابطه برخی از محققین مکانیسم‌های دیگری مانند فعالیت سیستم اپیوئیدی و سیستم گابانژرژیک را به عنوان حلقه گشده این ارتباط مطرح کرده‌اند (۲۳، ۲۲).

در این مطالعه یافته‌ها در سه مرحله جمع آوری شده‌اند. در روز هفتم گنادکتونی، به علت افت یک باره هورمون‌های جنسی، اثرات تحریکی (Activational effect) آنها بررسی می‌شود. پس از سی و پنج روز تفاوت‌های ساختاری (Organizational effect) بین دو جنس مطرح می‌شوند. تفاوت‌های ساختاری در مراحل ابتدایی رشد جنینی و یا بلا فاصله پس از تولد ایجاد می‌شوند و تحت تأثیر هورمون‌های جنسی می‌باشند (۲۸، ۲۷، ۴). شواهد زیادی مبنی بر تفاوت جنسی توزیع و تمایل گیرنده‌ها در مناطق مختلف مغز وجود دارد

فیزیکی، سن، وجود بیماری‌ها را مهم‌تر از اختلافات جنسی قلمداد می‌کند (۵، ۱۱، ۱۲، ۱۸، ۲۵، ۲۸). در این مطالعه رت‌های مورد آزمون از بسیاری جهات از جمله: سن، تغذیه، نژاد و شرایط محیطی با هم تطابق کامل دارند. بنابراین فاکتورهای مداخله گر مذکور نقش تعیین کننده‌ای ندارند و احتمالاً به این دلیل اختلاف جنسی در آستانه درد مشاهده نمی‌شود. گنادکتونی که یکی از روش‌های رایج حذف هورمون‌های جنسی می‌باشد، نیز موجب بروز هیچ اختلاف معنی‌داری در جواب گویی بین نرها و ماده‌ها نشد. بنابر این احتمالاً تفاوت جنسی که در انسان نسبت به درد حرارتی مشاهده شده است (۶، ۸، ۲۱) به طور مستقیم به هورمون‌های گناد ارتباط ندارد. در واقع Fillingim و همکاران نیز بر این عقیده هستند که طی سیکل ماهانه حساسیت به درد حرارتی تحت تأثیر تغییرات هورمون‌های جنسی قرار نمی‌گیرد (۷) اما رفتارهای جنسی

و پنجم گنادکتومی مجددآ آستانه حس درد به مقادیر قبل از گنادکتومی باز می‌گردد (نمودار ۱). پس اثرات ساختاری تستوسترون که پس از سی و پنج روز گنادکتومی مشاهده می‌شود نقش تعیین کننده‌ای در آستانه درد حرارتی رت‌های نر ندارد. در انتها به نظر می‌رسد که تفاوت آستانه حس درد که در انسان‌ها مشاهده می‌شود و ظاهراً به تفاوت جنسی نسبت داده شده است در مورد رت صدق نمی‌کند. اما در عین حال افت تستوسترون در رت‌های گنادکتومی شده آستانه حس درد را کاهش می‌دهد و در این رابطه تستوسترون نقش تعیین کننده‌ای دارد. جهت اثبات این نظریه بایستی اثر حریکی تستوسترون بر آستانه درد در رت‌های ماده و هم چنین در رت‌های نر پس از گنادکتومی دیررس بررسی شود.

### سپاسگزاری

(۹،۳،۲) که منجر به Dimorphism ساختمانی در سیستم اعصاب مرکزی و در نتیجه ایجاد تفاوت جنسی حس درد می‌شوند (۱۰). در روز بیست و یکم گنادکتومی (یا مرحله بینایینی) نقش اثرات تحریکی یا مهاری هورمون‌ها کاهش یافته در حالی که تفاوت اثرات ساختاری بین نر و ماده بیشتر نمایان می‌شود. در رت‌های ماده کاهش استروژن و پروژن استروژن که مهم‌ترین هورمون‌های گناد می‌باشند باعث کاهش معنی‌داری در آستانه حس درد حرارتی نشده است (نمودار ۱). لذا می‌توان نتیجه گرفت که این هورمون‌ها نقش مستقیم و تعیین کننده‌ای در آستانه درد حرارتی ندارند. اما در رت‌های نر پس از گنادکتومی کمبود تستوسترون به طور خاصی بر آستانه حس درد حرارتی تأثیر می‌گذارد (نمودار ۱). پس اثرات تحریکی تستوسترون در افزایش آستانه درد نقش تعیین کننده‌ای داشته است اما در روز سی

*occurred in response to thermal stimulus) at zero, 15 and 30 minutes was registered. Mean of those 3 values was respected as thermal pain sense threshold. Then the gonads were occluded and the pain sense threshold at 7th, 21st and 35 th days was measured. The results were compared between sexes and also in each sex in different days. The results showed no gender differences before gonadectomy. However after gonadectomy the thermal pain threshold was decreased in both sexes and reached to its minimum value on 21st day and returned to basal value on day 35 in both sexes. Although this reduction was more dominant in males, no significant difference was observed between sexes. Gonadectomy in males caused a significant reduction of pain threshold in 7th and 21st days. Gonadectomy in females had no effect. In conclusion it seems that female sex*

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تشکر و قدردانی می شود.

### **Summary**

**Effect of Gonadectomy on Gender Differences of Thermal Pain Sense Threshold in Rat**

**M. Shamsi Meymandi,  
Farm.D.**

1. Department of Physiology and Pharmacology and Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services; Kerman, Iran

*The previous studies have been suggested that tolerance, sensitivity and pain threshold are different between men and women. These differences can be affected by various factors. In this study, the effect of gonadectomy on gender differences in thermal pain threshold was tested by hot plate method in rats. Therefore the reaction time (the delay*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(4): 226-231*

**Key words:**Gonadectomy, Thermal pain threshold, Reaction time, Rat

### **References:**

- 1.Barrett T, Kent S and Voudouris N.Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone and pain threshold?*Life Sci*2000; 66(6): 467-476.
- 2.Breedlove SM. Sexual dimorphism in thevertebrate nervous system.*J Neurosci*1992; 12(11): 4133-4142.
- 3.Breedlove SM. Sexual differentiation of the human nervous system.*Annu Rev Psychol*1994; 45: 389-418.
- 4.Cooke BM, Tabibnia G and Breedlove SM. A brain sexual dimorphism

*hormones have noeffect on thermal pain threshold, but testosterone was effective. Since pain sense threshold was alsoreturned to basal value in male rats, we concluded that stimulatory effect of testosterone (up to day 21)may be more important than its organizational effect that appear after 30thday.*

- controlled by adult circulating androgens.*Proc Natl Acad Sci USA*1999; 96(13):538-7540.
- 5.Deleo JA and Rutkowski MD. Gender ifferences in rat neuropathic pain sensitivity is dependent on strain.*Neurosci Lett*2000; 282(3): 197-199.
- 6.Edwards RR, Fillingim RB, Yamauchi S, et al. Effects of gender and acute dental pain on thermal pain responses.*Clin J Pain*1999; 15(3): 233-237.
- 7.Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS,et al. Ischemic but not thermal

pain sensitivity varies across the menstrual cycle.*Psychosom Med*1997; 59(5): 512-520.

8.Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S and Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain.*Pain*1998;75(1): 121-127.

9.Hammer RP JR. The sex hormone -dependent development of opiate receptors in the rat medial preoptic area.*Brain Res*1985; 360(1-2): 65-74.

10.Hammer RP JR. Mu-opiate receptor binding in the medial preoptic area is cyclical and sexually dimorphic.*Brain Res* 1990; 515(1-2): 187-192.

11.Heft MW, Cooper BY, O'Brien KK,Hemp E and O'Brien R. Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to

the face.*Aging*1996; 8(1): 35-41.

12.Hogeweg JA, Kuis W, Ostendorp RA and Helders PJ. The influence of site of stimulation, age and gender on pain threshold in healthy children.*Phys Ther* 1996; 76(12): 1331-1339.

13.Islam AK, Cooper ML and Bodnar RJ. Interactions among aging, gender and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats.*Physiol Behav*1993; 54(1): 45-53.

14.Jensen TS and Yaksh TL. Comparison of antinociceptive effect of morphine and glutamate and coincidental sites in eriaqueductal gray and medial medulla in rats.*Brain Research* 1989; 4(6): 1-9.

15.Kepler KL, Standifer KM, Paul D,Pasternak GW, Kest B and Bodnar RJ.Gender effects and central opioid

- analgesia.*Pain* 1991; 45(1): 87-94.
16. Krzanowska EK and Bodnar RJ. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Res* 1999; 821(1): 224-230.
17. Liou JT, Lui PW, Lo YL, et al. Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Chung Hua I Hsueh Tea Chik* 1999; 62(7): 431-437.
18. Maixner W, Fillingim R, Booker D and Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 1995; 63(3): 341-351.
19. Nyklicek I, Vingerhoets AJ and Van Heck GL. Hypertension and pain sensitivity: effects of gender and cardiovascular reactivity. *Biol Psychol* 1999; 50(2): 127-142.
20. Plone MA, Emerich DF and Lindner MD. Individual differences in the hot plate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. *Pain* 1996; 66(2-3): 265-270.
21. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD and Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta analysis. *Pain* 1998; 74(2-3): 181-187.
22. Rochford J and Chatigny S. Male rats classified as copulators and noncopulators respond differentially on hot plate test. *Physiol Behav* 1993; 53(2): 409-411.
23. Saldivar-Gonzalez A and Fernandes- Guasti A. Ejaculation induced

- changes in escape latency in the hot plate test: Pharmacological analysis of anxiolytic versus analgesic effect. *Behav Brain Res* 1994; 60(2): 191-198.
24. Spinella M, Cooper ML and Bodnar RJ. Excitatory amino acid antagonists in rostral ventromedial medulla in hibits mesencephalic morphine analgesia in rats. *Pain* 1996; 64(3): 545-552.
25. Steen KH, Steen AE, Krey sel HW and Reeh PW. Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. *Pain* 1996; 66(2-3): 163-170.
26. Vallerand AH. Gender differences in pain. *Image J Nurs Sch* 1995; 27(3): 235-237.
27. Walker JS and Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: Gender differences in

nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 1998; 86(6): 1257-1262.

28. Zeichner A, Loftin M, Panopoulos G, Widner S and Allen J. Sex differences in pain indices, exercise, and use of analgesics. *Psychol Rep* 2000; 86(1): 129-133.